

SÉRIE A, n° 3097

N° D'ORDRE :

3969

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

NICOLE VINOT

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE D'ÉTHOXY-4 TÉTRAHYDRO-1.2.3.4 ISO-
QUINOLÉINES. ÉTUDE DE LEUR DÉGRADATION.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 18 décembre 1957 devant la Commission d'examen.

MM. LAFFITTE *Président.*

QUELET } *Examineurs.*
NORMANT }

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE A, N° 3097

N° D'ORDRE :

3969

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

NICOLE VINOT

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE D'ÉTHOXY-4 TÉTRAHYDRO-1.2.3.4 ISO-
QUINOLÉINES. ÉTUDE DE LEUR DÉGRADATION.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 18 décembre 1957 devant la Commission d'examen.

MM. LAFFITTE *Président.*

QUELET } *Examineurs.*
NORMANT }



PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1958



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA.....	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	WIEMANN.....	T	Chimie organ. structurale.
Foch	T	Mécanique physique et expérimentale.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste.
PAUTHENIER	T	Electrotechnique générale	VASSY	T	Physique de l'atmosphère
DE BROGLIE.....	I	Théories physiques.	DESTOUCHES	T	Théories physiques.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	M. PRUVOST.....	T	Géologie.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	AMIEL	T	Chimie (P.C.B.).
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	HOCART	T	Minéralogie.
LAUGIER	T	Physiologie générale.	J.-P. MATHIEU.....	T	Physique (P.C.B.).
M. CURIE.....	T	Physique (P.C.B.).	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
BARRABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	MAY	T	Biologie animale (P.C.B.).
G. DARMOIS.....	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	CHOQUET	T	Calcul différentiel et Calcul intégral.
JACQUES BOURCART.	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	FELDMANN	T	Biologie (P.C.B.).
PLANTEFOL	T	Botanique.	GUINIER	T	Physique (P.C.B.).
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	JOST	T	Biologie (P.C.B.).
PRÉVOST	T	Chimie organique.	FORTET	T	Calcul des probabilités.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	SCHWARTZ	T	Méthodes mathématiques de la Physique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
WYART	T	Minéralogie.	MALAVARD	T	Aviation.
TEISSIER	T	Zoologie.	BRELOT	T	Calcul différentiel.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	NORMANT	T	Chimie (P.C.B.).
P. AUGER.....	T	Physique quantique et relativité.	BÉNARD	T	Chimie (P.C.B.).
MONNIER	T	Physiol. des Fonctions.	BUYAT	T	Botanique (E.N.S.).
PIVETEAU	T	Géologie.	DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	GELOSO	T	Chimie (S.P.C.N.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	SOULAIAC	T	Psychophysiologie.
LAFFITTE	T	Chimie générale.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
FAVARD	T	Mécanique générale	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée
COULOMBI	T	Physique du Globe.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
M ^{lle} COUSIN.....	T	Biologie animale (P.C.B.)	CHADEFAUD	T	Botanique.
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	DESTRIAU	T	Physique (M.P.C.).
P. DRACH	T	Zoologie.	M ^{lle} LE BRETON...	T	Physiologie générale.
KASTLER	T	Physique.	SALEM	T	Mathématiques générales.
ÉPHRUSSI	T	Génétique.	LELONG	T	Mathématiques générales.
WURMSER	T	Riologie physico-chimique	DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.).	EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
GAUTHIERET	T	Biologie végétale (P.C.B.)	FRANÇON	T	Physique (M.P.C.).
LUCAS	T	Recherches physiques.	GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
A. TUOMAS	T	Biologie cellulaire.	GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
ARNULF	T	Optique appliquée.	PISOT	T	Calcul des probabilités.
MAX MORAND.....	T	Physique.	E. ROCH	T	Géologie.
SOLEILLET	T	Physique.	SCHATZMANN	T	Astrophysique.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
DANJON	T	Astronomie.	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité.	JOLIOT	T	Physique nucléaire et Radioactivité.
JANET	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	LENNUIER	T	Physique (P.C.B.).
PETIT	T	Biologie maritime.	RIZET	T	Génétique.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	M ^{lle} TONNELAT	T	Théories physiques.
GALLIEN	T	Embryologie.	DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
EICHORN	T	Biologie végétale (P.C.B.)	SOUCHAY	T	Chimie (P.C.B.).
DR CUGNAC.....	T	Biologie végétale (P.C.B.)	AIGRAIN	T	Physique (P.C.B.).
M ^{lle} CAUCHOIS.....	T	Chimie physique.	BRUSSET	T	Chimie (P.C.B.).
THELLIER	T	Physique du Globe.	M. LEVY	T	Physique théorique.
L'HÉRITIER	T	Génétique.	LENOIRANT	T	Physiologie.
GRIVET	T	Radioélectricité.	M ^{lle} CHAIX	T	Chimie biologique.
PONCIN	T	Mécanique des fluides	M ^{lle} HUREL-PY	T	Biologie végétale (P.C.B.).
DUBREIL	T	Arithm. et théorie des nombres.	PIAUX	T	Chimie (P.C.B.).
QUELET	T	Chimie organique.	BRUN	T	Mécanique expérimentale des fluides.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.	LEDERER	T	Chimie biologique.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.	M ^{lle} DUBREIL-JACOTTIN	T	Mathématiques.
CUVILLIER	T	Géologie structurale et géologie appliquée.	M ^{lle} LE LONG - FERRAND	T	Mathématiques (E.N.S.).
JUNG	T	Pétrographie.	BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.	COTTE	T	Physique (M.P.C.).
			J. DUBOIS	T	Chimie.
			LAMOTTE	T	Zoologie.
			LE ROLLAND	T	Mécanique des fluides.
			MICHEL	T	Chimie (P.C.B.).
			OLMER	T	Chimie énergétique générale.

Secrétaire Général CH. MONIER

A MON PÈRE

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique II de la Faculté des Sciences de Paris sous la direction de M. le Professeur R. Quelet que je tiens à remercier pour l'aide constante qu'il m'a apportée au cours de ce travail.

Que MM. les Professeurs P. Laffitte et H. Normant qui ont accepté de faire partie de mon jury veuillent bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Mes remerciements s'adressent aussi à M. J. Hoch qui a bien voulu me donner des conseils pratiques.

Je tiens également à remercier M. E. Dorme pour l'aide qu'il m'a apportée par ses analyses.

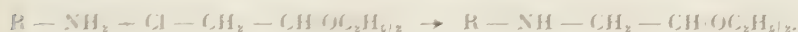
La poursuite de ce travail n'a été possible que grâce à l'allocation qu'a bien voulu m'accorder le Centre National de la Recherche Scientifique.

SYNTHÈSE D'ÉTHOXY-4 TÉTRAHYDRO-1.2.3.4 ISOQUINOLÉINES. ÉTUDE DE LEUR DÉGRADATION

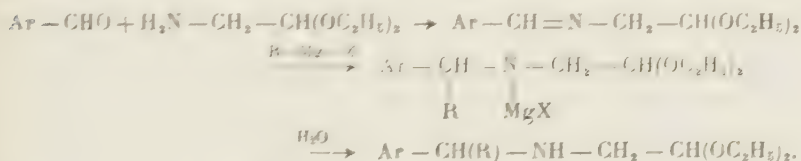
Par NICOLE VINOT

INTRODUCTION

La méthode classique de préparation d'amino-acétals diéthyliques secondaires consiste à condenser une amine primaire avec le chloro-acétal ou le bromoacétal diéthylique, généralement en autoclave :



Mettant à profit la grande réactivité des organo-magnésiens sur les aldimines nous avons mis au point un nouveau procédé de préparation des amino-acétals diéthyliques secondaires. Cette méthode repose sur l'action des organo-magnésiens sur les aldimines résultant de la condensation des aldéhydes aromatiques avec l'amino-acétal diéthylique :



Nous obtenons ainsi les N-benzyl amino-acétals diéthyliques α substitués avec de bons rendements, sans que la fonction acétal soit altérée.

Fritsch ⁽¹⁾ et Pomeranz ^{(2), (3), (4)} ont mis au point une méthode de

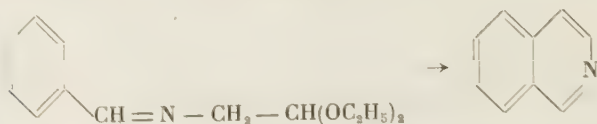
(1) P. FRITSCH, *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1893, **26**, 419.

(2) C. POMERANZ, *Monatsh.*, 1923, **14**, 116.

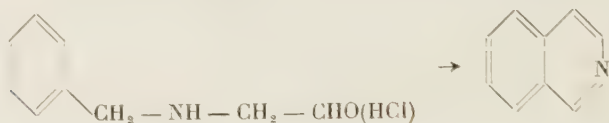
(3) C. POMERANZ, *Monatsh.*, 1894, **15**, 299.

(4) C. POMERANZ, *Monatsh.*, 1897, **18**, 1.

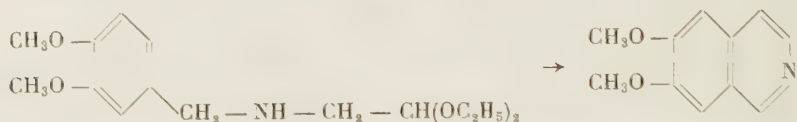
cyclisation, en isoquinoléines, sous l'action de l'acide sulfurique, des N-benzylidène amino-acétals diéthyliques :



D'autre part, Fisher ⁵ a préparé, avec un faible rendement, l'isoquinoléine en traitant le chlorhydrate du benzyl amino-acétaldéhyde par l'acide sulfurique fumant :



Rügheimer, Schön ⁶ et Forsyth, Kelly, Pyman ⁷ ont obtenu la diméthoxy-6.7 isoquinoléine en cyclisant le diméthoxy-3.4 benzyl amino-acétal diéthylique par action du mélange acide sulfurique-acide arsénique :



L'application de ces méthodes au cas des N-benzyl amino-acétals diéthyliques, dans le but d'obtenir des isoquinoléines, a abouti à la résinification totale des produits.

Cet échec nous a conduit à rechercher un autre agent de cyclisation. Nous avons pensé appliquer le procédé préconisé par Givaudan et coll. ⁸. En effet, par action du fluorure de bore gazeux, ces auteurs ont cyclisé les pseudo-ionones en α -ionones.

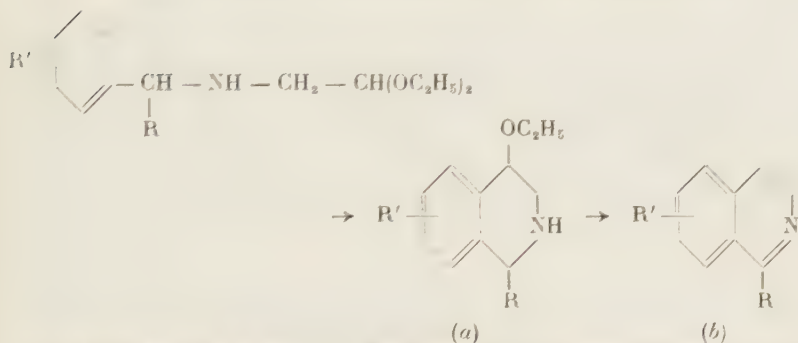
Dans notre cas, le fluorure de bore s'est révélé être un agent de cyclisation efficace. Il permet de passer des N-benzyl amino-acétals diéthyliques aux éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines substituées en position 1 (a) et par décomposition catalytique aux isoquinoléines elles-mêmes (b).

⁵) E. FISCHER, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1893, **26**, 764.

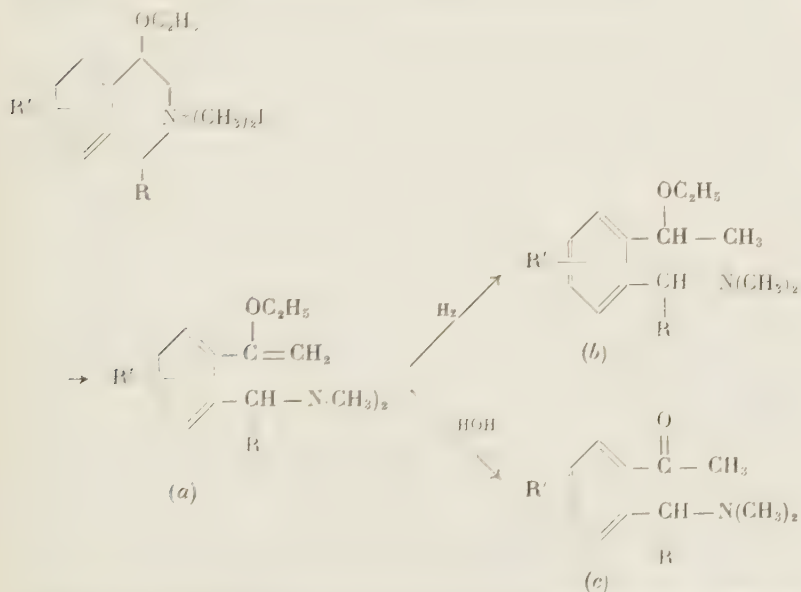
⁶) L. RÜGHEIMER et P. SCHÖN, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1909, **42**, 2374.

⁷) R. FORSYTH, C. I. KELLY et F. L. PYMAN, *J. Chem. Soc. London*, 1925, **127**, 1659.

⁸) L. GIVAUDAN et coll., U. S. P. n° 2 517 800 et 2 517 576, 8 août 1950.



La dégradation d'Hofmann^(*), appliquée aux hétérocycles, est la plus ancienne méthode permettant de couper un cycle pipéridinique ou tétrahydroisoquinoléique. Elle consiste à traiter l'iodométhylate d'une base hétérocyclique, N-méthylée, par l'oxyde d'argent en milieu hydroalcoolique. Cette dégradation est applicable aux N-méthyl éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines, facilement préparées par méthylation des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines. Elle permet d'obtenir des N-N-diméthyl ortho (α -éthoxyvinyl) benzylamines α substituées (a) qui, par hydrogénation, fournissent les N-N-diméthyl ortho (α -éthoxyéthyl) benzylamines α substituées (b) et par hydrolyse acide les amino-cétones correspondantes (c).



(*) A. W. HOFMANN, *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1881, **14**, 661.

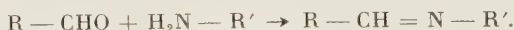
Nous diviserons cette étude en quatre chapitres :

- I. — Préparation des N-benzylidène amino-acétals diéthyliques.
- II. — Action des organo-magnésiens sur les N-benzylidène amino-acétals diéthyliques.
- III. — Synthèse des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines substituées en I.
- IV. — Dégradation d'Hofmann appliquée aux éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines substituées en I.

CHAPITRE PREMIER

Préparation des N-benzylidène amino-acétals diéthyliques.

L'une des propriétés des aldéhydes est de se condenser avec les amines primaires pour former des bases de Schiff :



Cette réaction, appliquée au cas de l'amino-acétal diéthylique et des aldéhydes aromatiques donne, dans de bonnes conditions, les N-benzylidène amino-acétals diéthyliques :

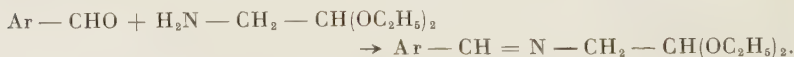


TABLEAU I

	Ar — CHO		Ar — CHO
(I)	Benzaldéhyde	(III)	Méthoxy-4 benzaldéhyde
(II)	Méthyl-4 benzaldéhyde	(IV)	Furfuraldéhyde

Ces bases de Schiff se scindent facilement par action de l'acide sulfurique à 10 p. 100, en donnant l'aldéhyde de départ et l'amino-acétal diéthylique.

Partie expérimentale.

N-benzylidène amino-acétal diéthylique (I) ($C_{13}H_{19}O_2N$). — La méthode que nous avons employée est celle préconisée par Fischer ⁽¹⁰⁾ qui

⁽¹⁰⁾ E. FISCHER, *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1893, **26**, 467.

consiste à condenser directement l'aldéhyde benzoïque avec l'amino-acétal diéthylique, à froid (sans solvant).

Le N-benzylidène amino-acétal diéthylique est une huile mobile, jaune pâle, distillant sans décomposition. Eb₁₂ : 151°-152°. Rendement : 94 p. 100.

Les bases de Schiff suivantes ont été préparées par le même procédé à partir de l'amino-acétal diéthylique et des aldéhydes correspondants (tableau I, p. 4).

N-(méthyl-4 benzylidène) amino-acétal diéthylique (II) (C₁₄H₂₁O₂N). — C'est un liquide mobile, jaune pâle, distillant sans décomposition. Eb₂₃ : 179°-181° (⁴). Rendement : 80 p. 100.

N-(méthoxy-4 benzylidène) amino-acétal diéthylique (III) (C₁₄H₂₁O₃N). — C'est un liquide jaune pâle, mobile, distillant sans décomposition. Eb₁₂ : 185°-187° (¹¹). Rendement : 89 p. 100.

N-furfurylidène-amino-acétal diéthylique (IV) (C₁₁H₁₇O₃N). — C'est un liquide mobile, distillant sans décomposition, jaune quand il vient d'être distillé mais noircissant rapidement.

Eb₂₀ : 145°-147° ; n_D¹⁸ : 1,493 ; d₄¹⁸ : 0,938.

Rendement : 85 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 62,61 ; H, 8,12. — Tr. : C, 62,50 ; H, 8,20.

Par hydrolyse acide (H₂SO₄ à 10 p. 100), on obtient : du furfural (phényl-hydrazone. F : 94°) et de l'amino-acétal diéthylique (Eb₁₂ : 63°-65°).

CHAPITRE II

Action des organo-magnésiens sur les N-benzylidène amino-acétals diéthyliques.

A priori, l'action des organo-magnésiens sur les N-benzylidène amino-acétals diéthyliques est complexe. En effet, Grignard (¹²) et Späth (¹³) (¹⁴) ont montré que la fonction acétal donne avec les

(¹¹) H. HELLER, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1894, **27**, 3097.

(¹²) V. GRIGNARD, *Bull. Soc. chim.*, 1905 [3], **33**, 612.

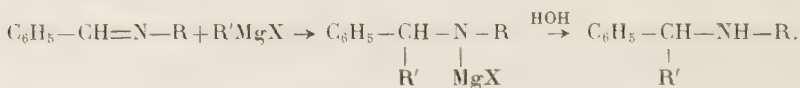
(¹³) E. SPÄTH, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1914, **47**, 766

(¹⁴) E. SPÄTH, *Monatsh.*, 1914, **35**, 319.

organo-magnésiens des réactions de substitution, conduisant à des éthers oxydes.

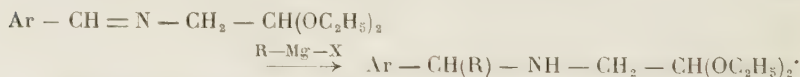


D'autre part, Busch et ses coll. ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾ ont obtenu une addition des organo-magnésiens sur les N-benzylidène amines. Par hydrolyse des complexes formés, ils ont préparé les N-benzyl amines α substituées correspondantes :



Les N-benzylidène amino-acétals diéthyliques, possédant à la fois une fonction acétal et une fonction imine, il est logique de penser que les organo-magnésiens vont agir soit sur l'une ou l'autre des deux fonctions en présence, soit sur les deux à la fois. On peut donc s'attendre à obtenir un mélange de plusieurs produits.

En fait, nous avons constaté, qu'en opérant dans l'éther, seule la fonction imine de ces composés fixe aisément les organo-magnésiens alors que la fonction acétal n'est pratiquement pas touchée. Après hydrolyse, en présence de chlorure d'ammonium, nous obtenons des N-benzyl amino-acétals diéthyliques α substitués :



D'une manière générale, les rendements en N-benzyl amino-acétals diéthyliques α substitués sont supérieurs à 50 p. 100. Ils sont meilleurs lorsque le radical R est aliphatique que lorsqu'il est aromatique. Une substitution sur le radical Ar entraîne une baisse du rendement plus ou moins sensible suivant la nature du radical R.

La passivité des organo-magnésiens vis-à-vis de la fonction acétal des N-benzylidène amino-acétals diéthyliques s'explique aisément. Nous avons opéré dans l'éther à la température ordinaire. Or, les auteurs ayant fait agir les organo-magnésiens sur une fonction acétal n'ont obtenu des résultats positifs qu'en chauffant le mélange réactionnel au-dessus de 100°, ou bien, comme l'indiquent Tschitschibabin et Jelgasin ⁽¹⁷⁾, en versant l'organo-magnésien dans l'acétal.

Il semble donc, *a priori*, difficile de faire agir les organo-magnésiens sur une fonction acétal en opérant au sein de l'éther, à température ordinaire.

⁽¹⁵⁾ M. BUSCH, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1904, **37**, 2691.

⁽¹⁶⁾ M. BUSCH et R. RINK, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1907, **40**, 2096.

⁽¹⁷⁾ A. E. TSCHITSCHIBABIN et S. A. JELGASIN, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1914, **47**, 48.

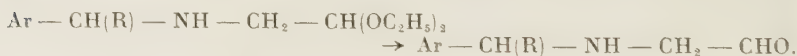
TABLEAU II

	Ar — CH = N — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂	RN	Ar — CH(R) — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂
(V)	C ₆ H ₅ — CH = N — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .	C ₆ H ₅ Br	(C ₆ H ₅) ₂ — CH — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(VI)	<i>Id.</i>	(4) CH ₃ — C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅ — CH(x-C ₁₀ H ₇) — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(VII)	<i>Id.</i>	x-C ₁₀ H ₇ Br	C ₆ H ₅ — CH(4-CH ₃ —C ₆ H ₄) — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(VIII)	<i>Id.</i>	CH ₃ I	C ₆ H ₅ — CH(CH ₃) — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(IX)	<i>Id.</i>	C ₂ H ₅ Br	C ₆ H ₅ — CH(C ₂ H ₅) — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(X)	(4) CH ₃ — C ₆ H ₄ — CH = N — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .	(4) CH ₃ — C ₆ H ₄ Br	(4-CH ₃ —C ₆ H ₄) ₂ — CH — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(XI)	<i>Id.</i>	CH ₃ I	4-CH ₃ —C ₆ H ₄ — CH(CH ₃)NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(XII)	<i>Id.</i>	C ₂ H ₅ Br	4-C ₂ H ₅ —C ₆ H ₄ — CH(C ₂ H ₅)NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(XIII)	(4) CH ₃ O — C ₆ H ₄ — CH = N — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .	(4) CH ₃ O — C ₆ H ₄ Br	(4-CH ₃ O—C ₆ H ₄) ₂ — CH — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(XIV)	<i>Id.</i>	CH ₃ I	4-CH ₃ O—C ₆ H ₄ — CH(CH ₃) — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(XV)	<i>Id.</i>	C ₂ H ₅ Br	4-CH ₃ O—C ₆ H ₄ — CH(C ₂ H ₅)NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(XVI)		C ₆ H ₅ Br	CH ₃ (C ₆ H ₅) — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(XVII)	<i>Id.</i>	CH ₃ I	CH — (CH ₃) — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .
(XVIII)	<i>Id.</i>	C ₂ H ₅ Br	— CH — (C ₂ H ₅) — NH — CH ₂ — CH(OC ₂ H ₅) ₂ .

Par contre, Busch et ses coll. (*loc. cit.*) ont obtenu très facilement les N-benzylamines par addition d'une solution étherée de N-benzylidène amine à un organo-magnésien, préparé lui-même dans l'éther.

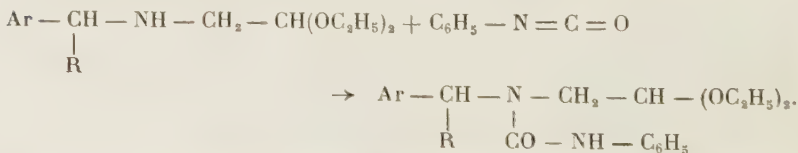
Nous avons constaté, qu'à côté du N-benzylamino-acétal diéthylique α substitué, nous obtenions un composé à double liaison carbone-azote, en très faible quantité. Si nous soumettons notre produit à l'hydrolyse acide (H_2SO_4 à 10 p. 100), à froid, la fonction acétal n'est pas attaquée, tout au moins pas avant 24 heures de contact, mais il se forme de l'aldéhyde de départ (100 à 150 mg pour 20 g de produit soumis à l'hydrolyse). Cet aldéhyde peut provenir soit de la coupure du N-benzylidène amino-acétal de départ, n'ayant pas réagi, soit de celle d'un produit secondaire. S'il nous a été facile d'identifier l'aldéhyde, par formation d'un dérivé solide caractéristique, par contre, il nous a été impossible d'isoler la partie basique de ce produit secondaire.

Nous venons de voir que la fonction acétal est assez difficile à hydrolyser par un acide minéral dilué, à froid. Par contre, l'hydrolyse se fait très aisément en présence d'un acide concentré à froid ou d'un acide dilué à chaud. Nous avons tenté cette hydrolyse, dans le but d'obtenir des amino-aldéhydes à partir des N-benzyl amino-acétals α substitués :



Quelles que soient les précautions prises, nous avons abouti à la résinification totale du produit. Cet échec s'explique du fait qu'à de très rares exceptions près, les amino-aldéhydes se polymérisent dès qu'ils ne sont plus en milieu fortement acide.

Nous avons montré la présence d'une fonction amine, non tertiaire, par formation, dans beaucoup de cas, d'une urée substituée, cristallisable, par action de l'isocyanate de phényle :

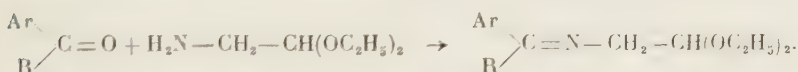


Nous avons confirmé la structure des N-benzyl amino-acétals diéthyliques α substitués en préparant deux d'entre eux par une autre voie.

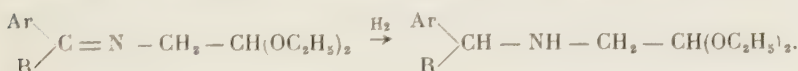
R. Quelet et coll. ⁽¹⁸⁾ ont montré que les cétones aromatiques se

⁽¹⁸⁾ R. QUELET, J. HOCH, C. BORGEL, M. MANSOURI, R. PINEAU, E. TCHIROUKINE et N. VINOT, *Bull. Soc. chim.*, 1956, 26.

condensent directement avec l'amino-acétal diéthylique en donnant les cétimino-acétals correspondants :



Par hydrogénation catalytique, en présence d'oxyde de platine, on obtient les N-benzyl amino-acétals diéthyliques α substitués :



Cette méthode de préparation des N-benzyl amino-acétals diéthyliques α substitués donne des rendements bien inférieurs à ceux obtenus dans la préparation de ces produits à partir des N-benzylidène amino-acétals diéthyliques et des organo-magnésiens. Ces mauvais rendements peuvent être attribués au fait que l'hydrogénation est difficile.

L'oxydation chromique du N- α -phényl benzyl amino-acétal diéthylique a montré la présence du groupement $\text{C}_6\text{H}_5_2-\text{CH}-$ dans sa molécule par formation de benzophénone, facilement identifiable par son oxime (F : 141°-142°).

Partie expérimentale.

N-(α -phényl benzyl) amino-acétal diéthylique ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$). — Le bromure de phénylmagnésium est préparé, dans l'éther anhydre, à partir de 26,5 g de bromobenzène (1,5 mol) et de 4 g de magnésium (1,5 mol). A cet organo-magnésien, on ajoute goutte à goutte 25 g (1 mol) de N-benzylidène amino-acétal diéthylique. Après addition de quelques centimètres cubes de cette imine, l'éther entre en ébullition, le mélange réactionnel épaisse et vire au jaune verdâtre. Après plusieurs heures de contact, à température ordinaire, le complexe est totalement précipité et forme une masse gris jaunâtre, très dure. Cette masse est chauffée 1 heure au bain-marie. Après refroidissement, l'hydrolyse est effectuée par de la glace en présence de chlorure d'ammonium. L'huile surnageante est extraite à l'éther.

Par distillation sous vide, on obtient :

1° du bromobenzène (Eb₁₂ : 39°-40°) ;

2° du N-benzylidène amino-acétal diéthylique (Eb₁₂ : 151°-153° ; n_D^{20} : 1,510) ;

3° du biphenyle (F : 71°) ;

4° un liquide (Eb₁₂ : 206°-208°), qui est le N-(α -phényl benzyl) amino-acétal diéthylique ;

5° un peu de résines.

Le produit ainsi obtenu n'est pas pur ; il contient, en très faible quantité, un produit à double liaison carbone-azote que nous n'avons pas pu identifier.

Le N- α -phényl benzyl amino-acétal diéthylique est agité avec une solution d'acide sulfurique à 10 p. 100, qui coupe le produit à double liaison. La partie non basique est extraite à l'éther. Les bases sont ensuite libérées de leur sulfate par addition d'ammoniaque, elles sont extraites à l'éther et soumises à une distillation sous vide.

On obtient ainsi 25 g d'un liquide jaune, ce qui correspond à un rendement de 75 p. 100.

Eb_{12} : 206°-208° ; n_D^{22} : 1,538 ; d_4^{22} : 1,035.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,32 ; H, 8,43 ; N, 4,68. — Tr. : C, 76,50 ; H, 8,50 ; N, 4,70.

Ce liquide cristallise quand il est très pur et fond à 22°-23°.

La partie non basique, obtenue lors du traitement acide, est constituée par de l'aldéhyde benzoïque identifié par sa semi-carbazone (F : 222°).

URÉE. $C_{26}H_{30}O_3N_2$. — Au N- α -phényl benzyl amino-acétal diéthylique, dissous dans l'éther anhydre, on ajoute la quantité théorique d'isocyanate de phényle. Cette addition provoque un fort échauffement, l'éther entre en ébullition. Après refroidissement l'urée cristallise. Les cristaux sont essorés, lavés à l'éther de pétrole anhydre jusqu'à disparition totale de l'odeur d'isocyanate de phényle et recristallisés dans l'alcool sous forme de prismes blancs. F : 115°-116°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 74,70 ; H, 7,23 ; N, 6,70. — Tr. : C, 74,69 ; H, 7,30 ; N, 6,77.

OXALATE. — Au N-(α -phényl benzyl) amino-acétal diéthylique, dissous dans l'éther anhydre, on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'acétone anhydre. Par agitation l'oxalate précipite. Il recristallise en aiguilles blanches, soyeuses, dans l'acétone. F : 147°-149°.

OXYDATION CHROMIQUE. — On dissout 2 g de N- α -phényl benzyl amino-acétal diéthylique dans 5 cm³ d'acide acétique. A cette solution refroidie à 0°, on ajoute 4 g d'acide chromique dans 20 cm³ d'acide acétique. On abandonne à température ordinaire pendant 24 heures. La solution est alors versée dans 100 cm³ d'acide sulfurique à 10 p. 100, les produits organiques sont extraits à l'éther. Après lavage à l'eau, la solution étherée est exactement neutralisée par une lessive de soude à 30 p. 100. Le résidu obtenu, après élimination de l'éther, est transformé en oxime. On obtient un solide blanc identique à l'oxime de la benzophénone (F : 141°-142°).

Préparation du N-(α -phenyl benzyl) amino-acétal diéthylique à partir de la benzophénone et de l'amino-acétal diéthylique. — CONDENSATION DE L'AMINO-ACÉTAL DIÉTHYLIQUE ET DE LA BENZOPHÉNONE. — Cette condensation est effectuée comme l'ont indiqué R. Quelet et coll. (*loc. cit.*).

Par distillation, on obtient :

de l'amino-acétal Eb_{15} : 68° - 70° ;

de la benzophénone Eb_{15} : 198° - 199° ;

le cétimino-acétal diéthylique Eb_{15} : 210° - 212° .

HYDROGÉNATION CATALYTIQUE. — On dissout 5 g de cétimino-acétal diéthylique dans 50 cm³ d'alcool absolu, on ajoute une faible quantité d'oxyde de platine. Le ballon dans lequel est introduit le mélange est relié à une source d'hydrogène et est soumis à une agitation mécanique. Au début de la réaction, l'absorption se fait normalement, puis elle s'accroît au bout de plusieurs heures la quantité théorique d'hydrogène a été par exemple absorbée. Après élimination de l'alcool, le produit est traité par de l'eau de sulfure à 10 p. 100 qui détruit le cétimino-acétal non hydrogéné. La base est libérée de son sulfate par l'acumonique et extraite à l'éther. Par distillation on obtient un liquide jaune Eb_{25} : 215° - 216° avec un rendement de 25 à 30 p. 100. Ce produit est le N-(α -phenyl benzyl) amino-acétal diéthylique qui bout à une pression F : 115° - 116° identifiable avec celle obtenue par action de l'oxygène de proyle sur le N-(α -phenyl benzyl) amino-acétal diéthylique préparé à partir du bromure de phénylmagnésium et du N-benzylidène amino-acétal diéthylique.

Les composés suivants ont été obtenus de la même façon que le N-(α -phenyl benzyl) amino-acétal diéthylique, par action des organomagnésiens sur les N-benzylidène amino-acétal diéthyliques correspondants (tableau II, p. 7).

N-(α -para-tolyl benzyl) amino-acétal diéthylique (VI) $C_{15}H_{17}O_2N$
Liquide jaune, visqueux, stable. Rendement : 60 p. 100.

Eb_{12} : 217° - 220° ; n_D^{21} : 1,536 ; d_4^{21} : 1,025.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,74 ; H, 8,70. — Tr. : C, 76,61 ; H, 8,56.

URÉINE $C_{27}H_{32}O_3N_2$. — Prismes blancs (alcool) . F : 98° - 100° .

Anal. : Calc. p. 100 : C, 75,06 ; H, 7,47 ; N, 6,49. — Tr. : C, 75,00 ; H, 7,45 ; N, 6,49.

OXALATE. — Fines aiguilles blanches (alcool) . F : 133° - 134° .

N-(α -naphtyl 1) benzyl) amino-acétal diéthylique (VII) $C_{20}H_{21}O_2N$
Liquide jaune, très visqueux, peu stable, distillant avec décomposition. Rendement : 16 p. 100.

Eb_1 : 208°-212°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 79,15 ; H, 7,80. — *Tr.* : C, 79,20 ; H, 7,70.

URÉINE ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2$). — Houppes blanches (alcool). *F* : 163°-165°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,99 ; H, 6,89 ; N, 5,99. — *Tr.* : C, 77,30 ; H, 6,92 ; N, 6,01.

N-(α -méthyl benzyl) amino-acétal diéthylique (VIII) ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$). — Liquide incolore, mobile, stable. Rendement : 80 p. 100.

Eb_{12} : 143°-145° ; n_D^{21} : 1,487 ; d_4^{21} : 0,967.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 70,95 ; H, 9,78. — *Tr.* : C, 71,09 ; H, 9,71.

URÉINE ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$). — Prismes blancs (alcool). *F* : 80°-81°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 70,85 ; H, 7,93 ; N, 7,87. — *Tr.* : C, 70,81 ; H, 7,91 ; N, 7,76.

OXALATE. — Prismes brillants (alcool). *F* : 147°-148°.

N-(α -éthyl benzyl) amino-acétal diéthylique (IX) ($\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$). — Liquide incolore, mobile, stable. Rendement : 85 p. 100.

Eb_{12} : 153°-155° ; n_D^{20} : 1,488 ; d_4^{20} : 0,962.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 71,77 ; H, 10,04 ; N, 5,58. — *Tr.* : C, 71,52 ; H, 9,67 ; N, 5,90.

OXALATE. — Houppes blanches (alcool). *F* : 120°-121°.

Préparation du N-(α -éthyl benzyl) amino-acétal diéthylique à partir de la propiophénone et de l'amino-acétal diéthylique. — Par condensation directe de l'amino-acétal diéthylique et de la propiophénone, on obtient un liquide par distillation qui est pratiquement incolore, instable et qui ne présente pas de point d'ébullition net.

Eb_{15} : 155° à 165°.

Rendement : 55 p. 100.

HYDROGÉNATION CATALYTIQUE. — Elle fournit, avec un rendement d'environ 30 p. 100, un liquide incolore, mobile et stable dont les constantes sont identiques à celles du N-(α -éthyl benzyl) amino-acétal diéthylique.

Eb_{12} : 153°-155° ; n_D^{20} : 1,488 ; d_4^{20} : 0,963.

Oxalate : *F* : 120°-121°.

***N*-(α -*para*-tolyl méthyl-4 benzyl) amino-acétal diéthylique (X)** ($C_{21}H_{29}O_2N$). — Liquide jaune, très visqueux, stable. Rendement : 50 p. 100.

$Eb_{0,5}$: 166°-168° ; n_D^{48} : 1,530 ; d_4^{18} : 1,012.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 77,13 ; H, 8,94. — Tr. : C, 77,42 ; H, 8,97.

CHLORHYDRATE ($C_{21}H_{30}O_2NCl$). — Poudre blanche (benzène). F : 195°-197° (décomposition).

Dosage de chlore : Calc. p. 100 : Cl, 9,8. — Tr. p. 100 : Cl, 10,1.

URÉINE ($C_{32}H_{36}O_3N_2$). — La phényl urée ne cristallisant pas, nous avons préparé l' α -naphtyl urée par action de l'isocyanate d' α -naphtyl sur le ***N*-(α -*para*-tolyl méthyl-4 benzyl) amino-acétal diéthylique**.

Aiguilles blanches soyeuses (alcool). F : 152°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 77,48 ; H, 7,32 ; N, 5,65. — Tr. : C, 77,88 ; H, 7,39 ; N, 5,82.

***N*-(α -méthyl méthyl-4 benzyl) amino-acétal diéthylique (XI)** ($C_{15}H_{26}O_2N$). — Liquide mobile, pratiquement incolore quand il vient d'être distillé, jaunissant rapidement à l'air. Rendement : 70 p. 100.

Eb_{27} : 178°-180° ; n_D^{46} : 1,486 ; d_4^{16} : 0,960.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 71,77 ; H, 10,04. — Tr. : C, 71,50 ; H, 9,85.

OXALATE. — Petits prismes blancs, brillants (alcool). F : 150°-152°.

***N*-(α -éthyl méthyl-4 benzyl) amino-acétal diéthylique (XII)** ($C_{16}H_{27}O_2N$). — Liquide pratiquement incolore, mobile, stable. Rendement : 66 p. 100.

Eb_{14} : 165°-167° ; n_D^{48} : 1,486 ; d_4^{18} : 0,952.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 72,51 ; H, 10,27. — Tr. : C, 72,32 ; H, 10,17.

OXALATE. — Aiguilles (acétone). F : 119°-121°.

***N*-(α -*para*-méthoxyphényl méthoxy-4 benzyl) amino-acétal diéthylique (XIII)** ($C_{21}H_{29}O_4N$). — Liquide jaune, très visqueux, stable. Rendement : 50 p. 100.

$Eb_{0,7}$: 207°-209° ; n_D^{20} : 1,543 ; d_4^{20} : 1,097.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 70,25 ; H, 8,14. — Tr. : C, 70,22 ; H, 8,18.

URÉINE ($C_{28}H_{34}O_5N_2$). — Longues aiguilles blanches (alcool). F : 138°-140°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 70,35 ; H, 7,17 ; N, 5,86. — Tr. : C, 70,43 ; H, 7,19 ; N, 5,74.

N-(α -méthyl méthoxy-4 benzyl) amino-acétal diéthylique (XIV) ($C_{15}H_{25}O_3N$). — Liquide jaune pâle, mobile, stable. Rendement : 76 p. 100.

Eb_{16} : 184°-185° ; n_D^{20} : 1,494 ; d_4^{20} : 1,009.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 67,47 ; H, 9,44 ; N, 5,25. — Tr. : C, 67,33 ; H, 9,43 ; N, 5,37.

N-(α -éthyl méthoxy-4 benzyl) amino-acétal diéthylique (XV) ($C_{16}H_{27}O_3N$). — Liquide mobile, jaune pâle, devenant rose à la longue. Rendement : 72 p. 100.

Eb_{16} : 190°-191° ; n_D^{20} : 1,493 ; d_4^{20} : 1,001.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 68,38 ; H, 9,69 ; N, 4,99. — Tr. : C, 67,85 ; H, 9,62 ; N, 4,98.

CHLORHYDRATE ($C_{16}H_{28}O_3NCl$). — Poudre blanche (éther). F : 150°-155° (décomposition).

Dosage de chlore : Calc. p. 100 : Cl, 11,2. — Tr. : Cl, 10,9.

N-(α -phényl furfuryl) amino-acétal diéthylique (XVI) ($C_{17}H_{23}O_3N$). — Liquide mobile, jaune quand il vient d'être distillé, fonçant rapidement au contact de l'air. Rendement : 64 p. 100.

Eb_{23} : 205°-206° ; n_D^{24} : 1,512 ; d_4^{24} : 1,049.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 70,65 ; H, 8,02. — Tr. : C, 70,70 ; H, 8,05.

URÉINE ($C_{24}H_{28}O_4N_2$). — Houppes blanches, jaunissant au contact de l'air (éther de pétrole). F : 86°-87°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 70,65 ; H, 6,92 ; N, 6,87. — Tr. : C, 70,50 ; H, 7,10 ; N, 6,78.

OXALATE. — Prismes blancs, brillants, devenant roses au contact de l'air (alcool). F : 126°-128°.

N-(α -méthyl furfuryl) amino-acétal diéthylique (XVII) ($C_{12}H_{21}O_3N$). — Liquide mobile, incolore quand il vient d'être distillé, jaunissant à la longue. Rendement : 74 p. 100.

Eb_{30} : 148°-149° ; n_D^{18} : 1,461 ; d_4^{18} : 0,995.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 63,49 ; H, 9,33. — Tr. : C, 63,15 ; H, 9,32.

OXALATE. — Aiguilles blanches soyeuses (alcool). F : 145°-147°.

N-(α -éthyl furfuryl) amino-acétal diéthylique (XVIII) ($C_{13}H_{23}O_3N$). — Liquide mobile, incolore quand il vient d'être distillé, noircissant au contact de l'air. Rendement : 66 p. 100.

Eb_{10} : 144°-145° ; n_D^{16} : 1,460 ; d_4^{16} : 0,980.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 64,78 ; H, 9,62. — Tr. : C, 64,80 ; H, 9,44.

OXALATE. — Aiguilles blanches soyeuses (alcool). F : 138°-140°.

CHAPITRE III

Synthèse des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines substituées en 1.

Ce chapitre est consacré à l'étude de la cyclisation des benzyl amino-acétals diéthyliques α substitués, sous l'action du fluorure de bore. Nos essais, en employant la méthode classique de Fritsch et Pomeranz (*loc. cit.*) ou une méthode en dérivant ont abouti à la résinification totale du N-benzyl amino-acétal mis en jeu. Cet échec s'explique par le fait que la cyclisation a lieu en présence d'acide sulfurique à chaud. Or, nous savons que les acides hydrolysent facilement la fonction acétal dans ces conditions en libérant l'aldéhyde qui se condense avec la fonction amine.

Par contre, le fluorure de bore gazeux n'a pas d'action hydrolysante sur la fonction acétal. Il permet, par élimination d'une molécule d'alcool, d'obtenir des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines substituées en 1 :

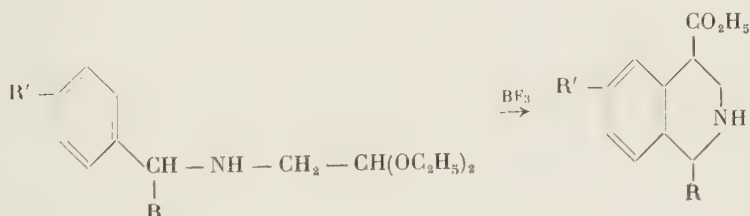
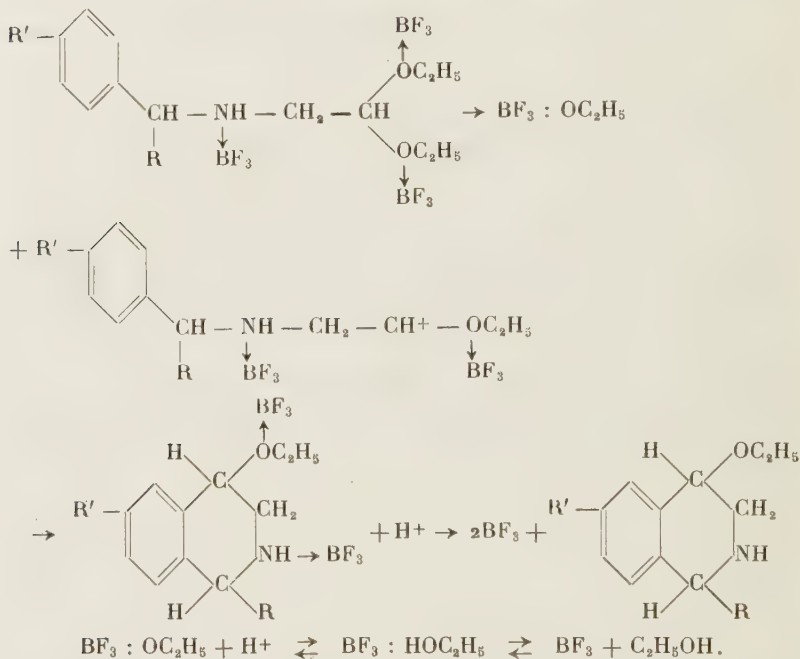


TABLEAU III

	R	R'		R	R'
(XIX)	CH ₃ —	H —	(XXIII)	C ₂ H ₅ —	CH ₃ —
(XX)	C ₂ H ₅ —	H —	(XXIV)	(4)-CH ₃ — C ₆ H ₄ —	CH ₃ —
(XXI)	C ₆ H ₅ —	H —	(XXV)	CH ₃ —	CH ₃ O —
(XXII)	CH ₃ —	CH ₃ —	(XXVI)	C ₂ H ₅ —	CH ₃ O —

Quels que soient les radicaux R et R', nous avons constaté qu'une molécule de N-benzyl amino-acétal nécessite 3 molécules de fluorure de bore. Ceci peut s'expliquer de la façon suivante :

Le fluorure de bore est un accepteur d'électrons puissant, or, l'azote et l'oxygène sont des donneurs d'électrons, il y aura donc formation de composés de coordination entre le fluorure de bore et les atomes d'azote et d'oxygène de la molécule de N-benzyl amino-acétal, l'un des groupements « éthoxy » s'élimine avec une molécule de fluorure de bore pour donner un ion carbénium intermédiaire qui se cyclise :



Le mode opératoire est simple : on fait passer un courant de fluorure de bore gazeux (obtenu par chauffage modéré d'une solution de BF_3 dans l'anisole) dans une solution de N-benzyl-amino-acétal diéthylique dans le dichloréthane à 0°, jusqu'à saturation.

Les difficultés rencontrées au cours de ces essais de cyclisation sont dues au fait que la fonction amine des N-benzyl amino-acétals diéthyliques et le fluorure de bore forment des complexes stables.

Nous allons maintenant étudier la stabilité de ces complexes. Notre étude se bornera aux cas des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines et des méthyl-6 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines. Les méthoxy-6 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines sont trop instables pour pouvoir faire l'objet de cette étude. La présence des

complexes fluoboriques, même à l'état de traces, se manifeste par la coloration en rouge du composé isoquinoléique, en présence d'air. Dans le cas des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines, cette coloration se développe au bout de quelques heures ; elle est instantanée dans le cas des éthoxy-4 méthyl-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines. Il apparaîtrait donc que ces dernières retiennent plus fortement le fluorure de bore que les éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines ou tout du moins que la présence des complexes se manifeste plus rapidement.

Plusieurs essais nous ont permis de constater que la soude et la potasse en solution aqueuse à 10-15 p. 100 sont les meilleurs agents de destruction des complexes. Nous avons préféré la soude à la potasse car, cette dernière, bien que plus énergique, forme des fluoborates insolubles dans l'eau. Par contact des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines avec la lessive de soude à 15 p. 100 pendant 3 jours, le complexe est totalement détruit, le produit ne rougit plus à l'air. Dans le cas des éthoxy-4 méthyl-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines, les complexes ne sont pas totalement détruits par ce même traitement, elles rougissent à l'air, après quelques heures, il faut alors opérer avec une solution de potasse à 15 p. 100.

Jusqu'à présent nous n'avons tenu compte que du substituant en position 6, le substituant en position 1 joue aussi un rôle. Les considérations ci-dessus ne sont en effet valables que si le substituant en 1 est aliphatique. Quel que soit le substituant en 6 si celui en 1 est aromatique, les complexes sont beaucoup moins stables ; ils sont détruits totalement par un contact de 12 heures avec une lessive de soude à 15 p. 100. Cette observation est en accord avec celle faite par Heerwein et Pannwitz ⁽¹⁹⁾ pour les alcools. Ces auteurs ont montré que la stabilité des complexes fluorure de bore-alcools décroissait si un groupe polaire ou facilement polarisable tel que : CH_2Cl —, CCl_3 — ou C_6H_5 — était en ortho de la fonction alcool. Dans notre cas les groupements C_6H_5 — ; (4) CH_3 — C_6H_4 — sont en ortho de la fonction amine.

Dans cette étude nous n'avons pas fait intervenir les complexes formés par BF_3 et la fonction éther oxyde, ils sont peu stables.

D'autre part, il est intéressant d'étudier les variations des rendements en fonction de divers facteurs. Le rendement dépend :

1° De la teneur en eau du dichloréthane employé comme solvant. Le rendement baisse de 5 à 7 p. 100 si le dichloréthane employé est préalablement séché. Il est probable que des traces d'eau catalysent la réaction.

2° Du degré d'ancienneté de la solution de BF_3 dans l'anisole. Le rendement de cyclisation baisse de 4 à 5 p. 100 si l'anisole est saturé

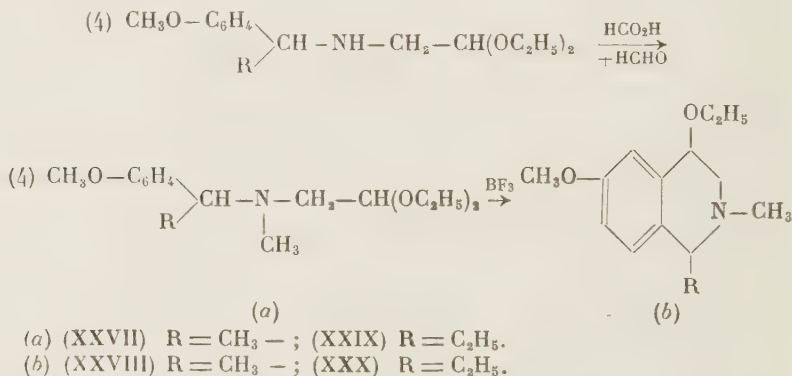
(19) H. HEERWEIN et W. PANNWITZ, *J. prakt. Chem.*, 1934, **141**, 123.

plusieurs mois à l'avance. Dans le cas de N-(méthoxy-4 benzyl) amino-acétals diéthyliques la cyclisation ne se fait pas dans ces conditions, il faut de l'anisole fraîchement saturé de BF_3 .

3° Des substituants en position 6 (R') du noyau isoquinoléique. Si $\text{R}' = \text{H}$ — ou si $\text{R}' = \text{CH}_3$ — les rendements sont comparables et de l'ordre de 50 à 70 p. 100 quel que soit le substituant en position 1 (R). Si $\text{R}' = \text{CH}_3\text{O}$ —, le rendement tombe à 10-20 p. 100 et si R est aromatique la cyclisation n'a pas lieu.

Les mauvais rendements observés lors de la cyclisation de N-(méthoxy-4 benzyl) amino-acétals diéthyliques sont probablement dus à la présence d'une fonction amine secondaire. Nous avons pensé bloquer cette fonction en l'acétylant. Ces essais ont abouti à un échec, la cyclisation du dérivé acétylé des N-(méthoxy-4 benzyl) amino-acétals conduit à une résinification.

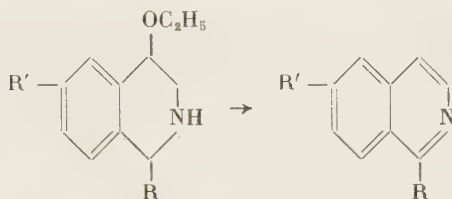
Par contre, en méthylant l'amine secondaire par action du formaldéhyde et de l'acide formique, nous obtenons des résultats intéressants. La cyclisation des N-méthyl N-(méthoxy-4 benzyl) amino-acétals diéthyliques (*a*), par action du fluorure de bore, conduit aux N-méthyl éthoxy-4 méthoxy-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines (*b*), avec des rendements de 45-50 p. 100 :



Dans le cas du N-[(α -para-méthoxyphényl méthoxy-4) benzyl] amino-acétal diéthylique la méthylation ne se fait pas.

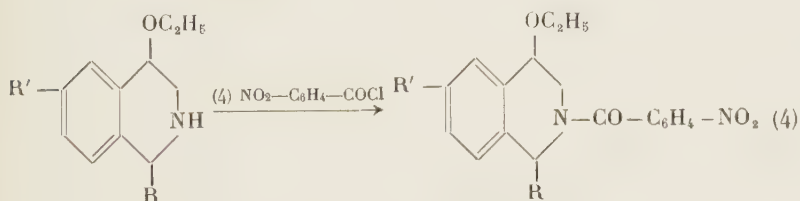
En soumettant à l'action du fluorure de bore les N-furfuryl amino-acétals diéthyliques, nous avons pensé pouvoir obtenir des furo-tétrahydroisoquinoléines. Cette cyclisation n'est pas réalisable du fait de la fragilité particulière du noyau furannique.

La décomposition catalytique, sur charbon palladié, permet de passer directement des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines aux isoquinoléines, par perte d'une molécule d'alcool et d'une molécule d'hydrogène. Ces isoquinoléines ont été isolées à l'état de picrate :



Dans le cas des N-méthyl méthoxy-6 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines il est impossible d'obtenir les N-méthyl méthoxy-6 dihydro-1.2 isoquinoléines par le même procédé. Il est probable que le palladium élimine d'abord les deux atomes d'hydrogène situés en 1.2 avec formation de l'éthoxy-4 dihydro-3.4 isoquinoléine. La formation de cette double liaison en 1.2 activerait le départ d'une molécule d'alcool. Dans le cas des N-méthyl tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines, le départ des hydrogènes situés en 1.2 étant impossible, l'élimination de l'alcool n'a pas lieu.

La fonction amine secondaire des tétrahydroisoquinoléines a été mise en évidence par formation, dans la plupart des cas, de para-nitrobenzamides cristallisables :



Dans le cas de la phényl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine et de la *p*-tolyl-1 éthoxy-4 méthyl-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine nous avons isolé deux produits, de même formule brute, correspondant probablement à deux isomères *cis* et *trans*. Cette isomérisie *cis-trans* peut être attribuée à la position des groupements « éthoxy » et R par rapport au noyau. Nous n'avons pas isolé ces isomères dans le cas où R est aliphatique. Il est probable que dans ce cas les isomères ne présentent pas de différence de solubilité assez nette.

Partie expérimentale.

Nous décrivons deux modes opératoires. Nous avons d'abord cherché à obtenir des produits purs, débarrassés de toute trace de complexe fluoborique. D'autre part, il nous a paru intéressant d'obtenir les mêmes produits avec de meilleurs rendements quitte à ne pas détruire totalement les complexes, qui, à l'état de traces, ne gênent pas pour les réactions ultérieures.

1) Cyclisation des N-benzyl amino-acétals diéthyliques.

Méthyl-1-éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XIX) ($C_{12}H_{17}ON$). —
 MODE OPÉRATOIRE A. — L'appareillage est constitué par un ballon à fond rond contenant une solution d'anisole saturée de fluorure de bore, surmonté d'un réfrigérant ascendant. Un tube de verre relie le haut de ce réfrigérant à un flacon laveur de Durand contenant quelques centimètres cubes de dichloréthane lui-même relié au ballon dans lequel a lieu la réaction. Ce ballon possède une tubulure centrale à laquelle est ajusté un système d'agitation mécanique et trois tubulures latérales : une pour l'arrivée de BF_3 , une pour sa sortie et une pour le thermomètre. Les connexions entre les diverses parties du montage sont assurées par des tubes et bouchons en matière plastique qui résiste relativement mieux au fluorure de bore que le caoutchouc. Le ballon à tubulures est plongé dans un mélange réfrigérant.

Dans le ballon à tubulures on introduit 10 g de N-(α -méthyl benzyl) amino-acétal diéthylique dissous dans 30 cm³ de dichloréthane. Quand la température de la solution est voisine de 0°, on chauffe le ballon contenant l'anisole avec une petite flamme. Une fois l'air totalement chassé de l'appareillage, celui-ci se remplit de fluorure de bore, l'absorption ne commence qu'après quelques minutes. Après ce temps de démarrage, l'absorption a lieu intégralement, même si le débit de fluorure de bore est assez rapide. La température du mélange réactionnel monte jusqu'à 10° et même 20°. La saturation par le fluorure de bore dure environ 1 heure. Après ce temps, la solution devenue très foncée est encore agitée quelques minutes. On ajoute, en maintenant le ballon toujours dans le mélange réfrigérant, 100 cm³ de lessive de soude à 15 p. 100. La température s'élève à 40°-50°, le fluorure de bore se dégage abondamment et la solution vire au jaune pâle. L'agitation mécanique est maintenue 1 heure. La solution est diluée à l'éther. Cette solution étherée est laissée en contact avec la soude pendant 3 jours. La solution étherée est épuisée par plusieurs lavages à l'acide sulfurique à 10 p. 100, glacé. Les bases sont libérées de leur sulfate par l'ammoniaque et extraites à l'éther.

Par distillation, sous pression réduite, on obtient un liquide pratiquement incolore, mobile, distillant sans décomposition. Il reste une assez grande quantité de résines. Rendement : 54 p. 100.

Eb_{26} : 154°-158° ; n_D^{21} : 1,535 ; d_4^{21} : 1,041.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 75,46 ; H, 8,97. — Tr. : C, 75,60 ; H, 8,75.

La solution éther-dichloréthane, ne contenant plus de bases, a été lavée au carbonate de soude et les solvants ont été distillés. Dans quel-

ques très rares cas, comme celui-ci, il a été possible d'isoler une très faible quantité de cétone. Mais dans la majorité des cas nous n'avons obtenu que des résines. Nous avons isolé de l'acétophénone, identifiée par sa phényl-hydrazone (F : 106°).

MODE OPÉRATOIRE B. — La cyclisation est effectuée de la même façon que précédemment. La neutralisation de la solution est effectuée par 100 cm³ de lessive de soude à 15 p. 100. Après 15 heures de repos on reprend à l'éther, on lave plusieurs fois la solution à l'eau, le mélange éther-dichloréthane est distillé à pression ordinaire. Le résidu est distillé sous vide. On obtient d'abord un peu de dichloréthane, puis il se forme d'abondantes fumées dues à la décomposition des complexes, il passe ensuite un liquide jaune pâle qui est la méthyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (Eb₂₄ : 150°-154°) (n_D^{20} : 1,534), le rendement est de 70 p. 100.

Ce produit, mis en présence d'air commence à devenir rose en surface au bout de quelques heures. La coloration gagne progressivement les couches inférieures.

DÉRIVÉ N-NITROBENZOYLÉ (C₁₉H₂₀O₄N₂). — A l'éthoxytétrahydroisoquinoléine dissoute dans la pyridine, on ajoute la quantité calculée de chlorure de *p*-nitrobenzoyle. On chauffe 1 heure au bain-marie. Après refroidissement, on verse dans l'eau acidulée. Au bout de quelques jours on recueille les cristaux.

Ce sont des prismes blancs recristallisant dans l'alcool. F : 114°-115°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 67,11 ; H, 5,93 ; N, 8,24. — Tr. : C, 66,82 ; H, 6,03 ; N, 8,06.

OXALATE. — Aiguilles blanches (alcool). F : 164°-165°.

Passage au picrate de la méthyl-1 isoquinoléine (C₁₈H₁₂O₇N₄). — On dissout 0,5 g de méthyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine dans 15 cm³ de tétraline, on ajoute 0,1 g de charbon palladié à 1 p. 100. On chauffe 2 heures à ébullition de la tétraline. Après refroidissement, on filtre la solution, on lave le charbon palladié plusieurs fois à l'éther. On extrait les bases avec une solution d'acide sulfurique à 10 p. 100. Les bases sont libérées de leur sulfate par l'ammoniaque et extraites à l'éther. Le résidu, obtenu après distillation de l'éther, est transformé en picrate qui précipite immédiatement. Fines aiguilles jaunes (alcool méthylique). F : 228°-230° (décomposition) ⁽²⁰⁾ ⁽²¹⁾. Rendement : 52 p. 100.

Les composés suivants ont été obtenus par cyclisation des N-benzyl

⁽²⁰⁾ A. PICTET et A. GAMS, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1910, **43**, 2389.

⁽²¹⁾ E. SPÄTH, F. BERGER et W. KUNTARA, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1930, **63**, 134.

amino-acétals diéthyliques correspondants (tableau III, p. 15), par un procédé identique à celui employé pour la préparation de la méthyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine ou en dérivant (*).

Ethyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XX) ($C_{13}H_{19}ON$). — Liquide mobile, pratiquement incolore, distillant sans décomposition.

Eb_{24} : 157°-160° ; n_D^{21} : 1,527 ; d_4^{21} : 1,018.

Rendements : méthode A : 50 p. 100 ; méthode B : 65 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,16 ; H, 9,34. — Tr. : C, 76,16 ; H, 9,31.

DÉRIVÉ N-NITROBENZOYLÉ ($C_{20}H_{22}O_4N_2$). — Prismes blancs, brillants (alcool). F : 167°-168°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 67,85 ; H, 6,26 ; N, 7,91. — Tr. : C, 67,90 ; H, 6,46 ; N, 8,02.

OXALATE. — Aiguilles blanches (alcool). F : 149°-150°.

Ethyl-1 isoquinoléine ($C_{11}H_{11}N$). — Elle est obtenue par décomposition catalytique du composé précédent et est isolée sous forme de picrate qui se présente en fines aiguilles jaunes (alcool). F : 208°-210° (décomposition) ⁽²¹⁾. Rendement : 54 p. 100.

Phényl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXI) ($C_{17}H_{19}ON$). — Elle est obtenue en cyclisant le N-(α -phényl benzyl) amino-acétal diéthylique, par la méthode A, avec un rendement de 66 p. 100, en laissant la solution d'isoquinoléine dans le dichloréthane seulement 15 heures en contact avec la lessive de soude à 15 p. 100. Si on la prépare suivant la méthode B, à la distillation il y a une forte décomposition. On obtient une faible quantité de phényl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine et de la phényl-1 isoquinoléine (F : 90°-92°), avec un rendement d'environ 30 p. 100.

La phényl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine est un liquide jaune, très visqueux, stable.

Eb_{13} : 197°-199° ; n_D^{21} : 1,588 ; d_4^{21} : 1,098.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 80,70 ; H, 7,57. — Tr. : C, 81,00 ; H, 7,10.

DÉRIVÉ N-BENZOYLÉ ($C_{24}H_{23}O_2N$). — Il est obtenu par action du chlorure de benzoyle sur l'éthoxytétrahydroisoquinoléine dissoute dans la pyridine.

Par recristallisation dans l'alcool, on obtient :

(*) Les modifications apportées au mode opératoire seront signalées au fur et à mesure.

1° Des houppes blanches, fondant à 149°-150°, avec un rendement de 60 p. 100 environ et dont l'analyse a donné les résultats suivants :

Anal. : Calc. p. 100 : C, 80,74 ; H, 6,49 ; N, 3,92. — Tr. : C, 80,40 ; H, 6,74 ; N, 4,01.

2° Des aiguilles blanches, soyeuses fondant à 158°-159°, avec un rendement d'environ 10 p. 100 ;

Anal. : Calc. p. 100 : C, 80,74 ; H, 6,49. — Tr. : C, 80,71 ; H, 6,46.

OXALATE. — Fines aiguilles blanches soyeuses (alcool). F : 192°-194°.

Phényl-1 isoquinoléine ($C_{15}H_{11}N$). — Elle est obtenue par décomposition catalytique de la phényl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, avec un rendement de 30 p. 100. Aiguilles blanches (éther de pétrole). F : 92° (22).

2) Cyclisation des N-(méthyl-4 benzyl) amino-acétals diéthyliques.

Du fait de la grande stabilité des complexes fluoboriques, dans le cas présent, nous avons été amenés à modifier légèrement le mode opératoire A de la façon suivante :

Après distillation, les méthyl-6 et éthyl-6 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines, devenues rouges immédiatement par contact de l'air sont dissoutes dans du chloroforme et agitées avec une solution aqueuse de potasse à 15 p. 100 jusqu'à ce que la solution chloroformique ait perdu sa coloration rouge. Cette opération demande 3 à 4 jours. Après extraction et distillation les tétrahydroisoquinoléines ne se colorent plus en rouge. Le mode opératoire B n'a pas été modifié.

Diméthyl-1.6 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXII) ($C_{13}H_{16}ON$). — Liquide pratiquement incolore, mobile, stable, distillant sans décomposition.

Eb_{21} : 163°-165° ; n_D^{19} : 1,534 ; d_4^{19} : 1,018.

Rendements : méthode A : 51 p. 100 ; méthode B : 70 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,16 ; H, 9,34. — Tr. : C, 76,39 ; H, 9,37.

DÉRIVÉ N-NITROBENZOYLÉ ($C_{20}H_{22}O_4N_2$). — Fines aiguilles blanches (alcool). F : 142°-143°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 67,85 ; H, 6,26 ; N, 7,91. — Tr. : C, 67,83 ; H, 6,41 ; N, 8,01.

(22) A. PICTET et F. W. KAY, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 1909, **42**, 1976.

OXALATE. — Fines aiguilles blanches, soyeuses (alcool). F : 170°-171°.

Diméthyl-1.6 isoquinoléine (C₁₁H₁₁N). — Elle est obtenue par décomposition catalytique de la diméthyl-1.6 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, elle est isolée sous forme de pierate qui se présente en houppes jaunes (alcool). F : 218°-220° (décomposition). Rendement : 63 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 52,89 ; H, 3,66 ; N, 14,52. — Tr. : C, 52,85 ; H, 3,89 ; N, 14,40 pour C₁₇H₁₄O₇N₄.

Ethyl-1 méthyl-6 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXIII) (C₁₄H₂₁ON). — Liquide peu coloré, mobile, stable.

Eb₁₆ : 165°-166° ; n_D¹⁷ : 1,532 ; d₄¹⁷ : 1,008.

Rendements : méthode A : 50 p. 100 ; méthode B : 70 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,78 ; H, 9,67. — Tr. : C, 77,23 ; H, 9,31.

OXALATE. — Poudre blanche (acétone). F : 110°-112°.

Ethyl-1 méthyl-6 isoquinoléine (C₁₂H₁₃N). — Elle est obtenue par décomposition catalytique de l'éthyl-1 éthoxy-4 méthyl-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine et est isolée sous forme de pierate se présentant en aiguilles jaunes, soyeuses (alcool). F : 215°-217° (décomposition). Rendement : 57 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 54,05 ; H, 4,03 ; N, 14,01. — Tr. : C, 53,62 ; H, 4,42 ; N, 13,99 pour C₁₈H₁₆O₇N₄.

p-tolyl-1 éthoxy-4 méthyl-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXIV) (C₁₉H₂₃ON). — Elle est obtenue par cyclisation du N-[(α-para-tolyl méthyl-4) benzyl] amino-acétal diéthylique par le mode opératoire décrit pour la préparation de la phényl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, avec un rendement de 58 p. 100.

C'est un liquide jaune, très visqueux, stable.

Eb_{0,75} : 155°-158° ; n_D¹⁸ : 1,574 ; d₄¹⁸ : 1,068.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 81,21 ; H, 8,25. — Tr. : C, 80,73 ; H, 8,27.

DÉRIVÉ N-NITROBENZOYLÉ (C₂₆H₂₆O₄N₂). — Par cristallisation dans l'alcool, on obtient une fraction importante se présentant sous forme de prismes allongés, blancs. F : 151°-152° et une très faible quantité de fines aiguilles blanches. F : 131°-132°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 72,62 ; H, 6,09 ; N, 6,52. — Tr. : C, 72,62 ; H, 6,18 ; N, 6,38.

OXALATE. — Poudre blanche (alcool). F : 205°-207°.

***p*-tolyl-1 méthyl-6 isoquinoléine** ($C_{16}H_{13}N$) — Elle est obtenue par décomposition catalytique de la *p*-tolyl-1 éthoxy-4 méthyl-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine avec un rendement de 32 p. 100. Poudre blanche (éther de pétrole). F : 114°-115° (23).

3) Cyclisation des N-(méthoxy-4 benzyl) amino-acétals diéthyliques.

La cyclisation est toujours effectuée selon le mode opératoire B décrit dans la première partie de ce chapitre. Mais, en raison de la grande instabilité des tétrahydroisoquinoléines obtenues, le mode opératoire a été modifié de la façon suivante :

Après saturation par le fluorure de bore, la solution de tétrahydroisoquinoléine dans le dichloréthane est neutralisée par de la lessive de soude à 15 p. 100. Aussitôt après, on procède à l'extraction à l'éther le plus rapidement possible. Le produit est ensuite distillé sous vide. Cette distillation est accompagnée d'une très forte décomposition et le résidu résinifié est très important.

Méthyl-1 éthoxy-4 méthoxy-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXV) ($C_{13}H_{16}O_2N$). — Liquide jaune, très instable, devenant rouge assez rapidement du fait qu'il est impossible de détruire les complexes fluoboriques sans détruire le produit lui-même. Eb₂₀ : 175°-178°. Rendement : 23 p. 100.

Du fait de son instabilité le produit n'a pas été isolé à l'état pur et il n'a pas été possible de l'analyser, ni de déterminer ses constantes physiques (indice et densité).

URÉE CORRESPONDANTE ($C_{20}H_{24}O_3N_2$). — Le chauffage détruisant le produit, nous avons préféré pour le caractériser préparer l'urée par action de l'isocyanate de phényle plutôt que le dérivé N-nitrobenzoylé.

Cette urée est un solide blanc, cristallisant dans l'alcool en fines aiguilles. F : 179°-180°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 70,65 ; H, 7,12 ; N, 8,24. — Tr. : C, 70,98 ; H, 6,90 ; N, 8,29.

OXALATE. — Fines aiguilles grisâtres (alcool). F : 174°-175°.

Méthyl-1 méthoxy-6 isoquinoléine ($C_{11}H_{11}ON$). — Elle est obtenue par décomposition catalytique de la méthyl-1 éthoxy-4 méthoxy-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine et est isolée sous forme de picrate.

Houppes jaune foncé (alcool). F : 203°-205° (décomposition). Rendement : 50 p. 100.

(23) R. QUELET et J. HOCH, *C. R.*, 1954, **238**, 1887.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 50,79 ; H, 3,51 ; N, 13,94. — *Tr.* : C, 50,40 ; H, 3,73 ; N, 13,84 pour $C_{17}H_{14}O_8N_4$.

Ethyl-1 éthoxy-4 méthoxy-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXVI) ($C_{14}H_{21}O_2N$). — Liquide jaune, très instable. Eb_{20} : 178°-180°. Rendement : 12 p. 100.

Ce produit ne fournit pas de dérivé caractéristique sauf :

L'OXALATE. — Aiguilles blanches (acétone), jaunissant rapidement. F : 178°-180°.

Ethyl-1 méthoxy-6 isoquinoléine ($C_{12}H_{13}ON$). — Elle est obtenue par décomposition catalytique de l'éthyl-1 éthoxy-4 méthoxy-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine et est isolée sous forme de picrate qui cristallise en aiguilles jaunes dans l'alcool. F : 185°-187° (décomposition). Rendement : 48 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 51,97 ; H, 3,88 ; N, 13,47. — *Tr.* : C, 52,08 ; H, 3,84 ; N, 13,51 pour $C_{18}H_{16}O_8N_4$.

4) Cyclisation des N-méthyl-N-(méthoxy-4 benzyl) amino-acétals diéthyliques.

Préparation du N-méthyl N-(α -méthyl méthoxy-4 benzyl) amino-acétal diéthylique (XXVII) ($C_{16}H_{27}O_3N$). — A 14 g de N-(α -méthyl méthoxy-4 benzyl) amino-acétal diéthylique, on ajoute : 22 g d'acide formique à 96-98 p. 100 et 22 g de formaldéhyde à 30 p. 100. Par mélange des trois produits il y a échauffement. On observe un fort dégagement gazeux, la solution devient rouge foncé. On chauffe avec précaution pendant 16 heures. Après refroidissement, on verse dans l'eau. On extrait à l'éther les produits non basiques. Les bases sont libérées de leurs sels par l'ammoniaque et extraites à l'éther.

Par distillation sous vide, on obtient un liquide stable, peu coloré, distillant sans décomposition ; avec un rendement de 76 p. 100.

Eb_{17} : 186°-188° ; n_D^{17} : 1,494 ; d_4^{17} : 1,002.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 68,38 ; H, 9,69. — *Tr.* : C, 68,54 ; H, 9,81.

N-méthyl méthyl-1 éthoxy-4 méthoxy-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXVII) ($C_{14}H_{21}O_2N$). — La cyclisation du produit précédent est effectuée selon le procédé décrit dans la première partie de ce chapitre, au paragraphe B. On obtient, avec un rendement de 45 p. 100, un liquide jaune, peu stable, ne se colorant pas en rouge à l'air, distillant sans décomposition.

Eb_{22} : 183°-184° ; n_D^{17} : 1,528 ; d_4^{17} : 1,059.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 71,55 ; H, 9,01. — Tr. : C, 71,47 ; H, 8,98.

IODOMÉTHYLATE ($C_{15}H_{24}O_2NI$). — A la N-méthyl méthyl-1 éthoxy-4 méthoxy-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine dissoute dans la quantité nécessaire d'alcool absolu, on ajoute 2 fois la quantité théorique d'iodure de méthyle. Après 10 minutes de contact le mélange s'échauffe. On chauffe 1 heure au bain-marie. Après quelques jours l'iodométhylate cristallise. Il est recristallisé dans l'alcool absolu et se présente en fines aiguilles blanches. F : 156°-157° (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 47,79 ; H, 6,42 ; N, 3,72. — Tr. : C, 48,20 ; H, 6,76 ; N, 3,73.

N-méthyl N-(α -éthyl méthoxy-4 benzyl) amino-acétal diéthylique (XXIX) ($C_{17}H_{29}O_3N$). — Ce composé est obtenu par méthylation du N-(α -éthyl méthoxy-4 benzyl) amino-acétal diéthylique, avec un rendement de 86 p. 100. C'est un liquide jaune pâle, stable.

Eb_{18} : 192°-194° ; n_D^{18} : 1,494 ; d_4^{18} : 0,996.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 69,21 ; H, 9,91. — Tr. : C, 69,44 ; H, 9,68.

N-méthyl éthyl-1 éthoxy-4 méthoxy-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXX) ($C_{15}H_{23}O_2N$). — Elle est obtenue par cyclisation du produit précédent, avec un rendement de 44 p. 100. C'est un liquide jaune, instable.

Eb_{18} : 184°-186° ; n_D^{19} : 1,525 ; d_4^{19} : 1,035.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 72,35 ; H, 9,31. — Tr. : C, 72,82 ; H, 9,60.

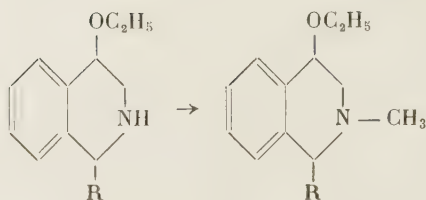
IODOMÉTHYLATE ($C_{16}H_{26}O_2NI$). — Aiguilles blanches (alcool absolu). F : 132°-134° (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 49,15 ; H, 6,70 ; N, 3,58. — Tr. : C, 48,85 ; H, 7,20 ; N, 3,65.

CHAPITRE IV

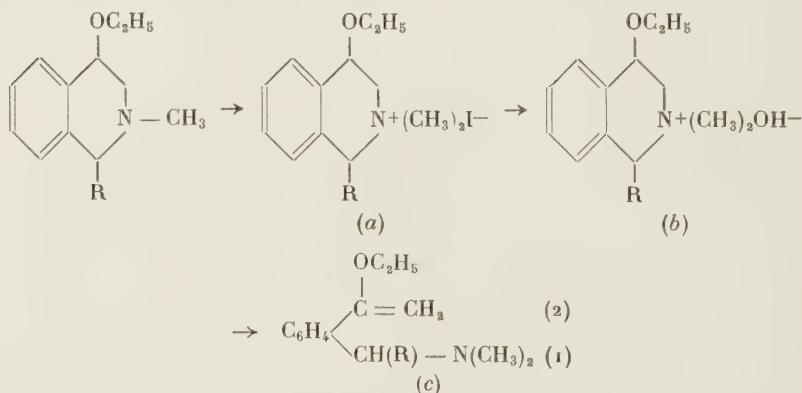
Dégradation d'Hofmann appliquée aux éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines substituées en 1.

Par action du mélange acide formique-formaldéhyde sur les éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines, on obtient les N-méthyl éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines, avec de bons rendements.



(XXXI) $R = CH_3 -$; (XXXII) $R = C_2H_5 -$; (XXXIII) $R = C_6H_5 -$.

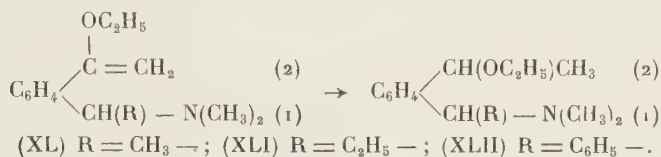
Par action d'un excès d'iodure de méthyle, on passe aux iodométhylates (*a*) correspondants, avec des rendements quantitatifs. L'oxyde d'argent transforme les iodométhylates, en solution hydroalcoolique, en hydroxydes (*b*) que nous n'avons pas isolés. Par décomposition, sous vide, les hydroxydes perdent une molécule d'eau ce qui provoque l'ouverture du cycle. Nous obtenons ainsi, dans de très bonnes conditions, des N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) benzylamines α substituées (*c*) :



(*a*) (XXXIV) $R = CH_3 -$; (XXXV) $R = C_2H_5 -$; (XXXVI) $R = C_6H_5 -$.

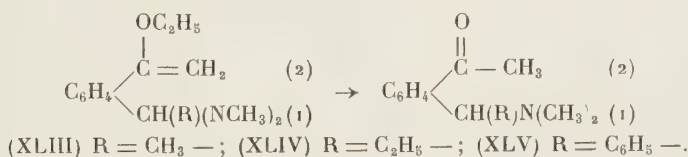
(*c*) (XXXVII) $R = CH_3 -$; (XXXVIII) $R = C_2H_5 -$; (XXXIX) $R = C_6H_5 -$.

La double liaison de ces bases vinyliques est mise en évidence par hydrogénation. Celle-ci peut se faire catalytiquement, par l'hydrogène moléculaire, en présence de nickel de Raney, ou bien chimiquement par l'alcool absolu et le sodium. La comparaison de ces deux procédés nous a montré la supériorité de l'hydrogénation chimique. L'hydrogénation catalytique est très lente et ne se fait pas totalement ; elle est stoppée quand les 2/5 de la quantité théorique d'hydrogène sont absorbés ce qui donne, finalement, les N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyéthyl) benzylamines α substituées avec des rendements de l'ordre de 25 à 30 p. 100. Par hydrogénation chimique nous obtenons les mêmes produits avec un rendement de 60 p. 100.



Ces composés, difficiles à séparer des bases vinyliques de départ du fait de l'identité des points d'ébullition, ont été caractérisés et analysés sous forme de picrates.

Les N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) benzylamines α substituées s'hydrolysent en milieu acide dilué avec formation de N-N-diméthyl ortho-acétyl benzylamines α substituées :



Ces amino-cétones sont des composés instables qui ont été identifiés et analysés sous forme d'oximes et de picrates. Elles forment facilement des combinaisons bisulfitiques.

Partie expérimentale.

N-méthyl méthyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1-2-3-4 isoquinoléine (XXXI) ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ON}$). — La méthylation de la méthyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine est effectuée par le mélange acide formique-formaldéhyde, dans les conditions indiquées pour la préparation du N-méthyl N-(α -méthyl méthoxy-4 benzyl) amino-acétal diéthylique (p. 26). Le rendement est de 74 p. 100.

La N-méthyl méthyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine est un liquide mobile, jaune, brunissant assez rapidement, dont les constantes physiques sont les suivantes :

Eb_{16} : $146^{\circ}\text{--}148^{\circ}$; n_D^{19} : 1,530 ; d_4^{19} : 1,008.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,16 ; H, 9,34. — Tr. : C, 76,44 ; H, 9,27.

Iodométhylate (XXXIV) ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ONI}$). — Il est préparé de façon identique à celui de la N-méthyl méthyl-1 éthoxy-4 méthoxy-6 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (p. 27).

C'est un solide jaunâtre, obtenu avec un rendement quantitatif. Par recristallisation dans l'alcool absolu il se forme des aiguilles blanches. F : $172^{\circ}\text{--}173^{\circ}$ (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 48,46; H, 6,39; N, 4,04. — *Tr.* : C, 48,96; H, 6,57; N, 4,02.

***N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) α -méthyl benzylamine* (XXXVII)** ($C_{14}H_{21}ON$). — A 10 g. d'iodométhylate brut, dissous dans 200 cm³ d'alcool éthylique à 50 p. 100, on ajoute 4,2 g d'oxyde d'argent (préparé par action de la potasse sur le nitrate d'argent). Ce mélange est agité mécaniquement pendant 15 heures. Le liquide jaune clair au départ est devenu brun. On filtre les sels d'argent, on les lave plusieurs fois à l'alcool. On élimine l'alcool et l'eau du filtrat par distillation sous vide. Le résidu brun est transvasé dans un ballon à distiller et est décomposé sous vide. Il distille d'abord de l'eau, puis en continuant à chauffer progressivement, il passe un liquide jaune, mélangé à un peu d'eau, entre 80° et 130° sous un vide de 20 mm. Après cette distillation, il ne reste à peu près aucun résidu dans le ballon dans lequel a eu lieu la décomposition. Le produit obtenu est repris à l'éther et de nouveau soumis à la distillation sous vide.

On obtient un liquide mobile, jaune brunissant très rapidement, d'odeur désagréable, avec un rendement de 85 p. 100.

Eb_{17} : 135°-137° ; n_D^{18} : 1,514 ; d_4^{18} : 0,949.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,78; H, 9,67. — *Tr.* : C, 77,07; H, 9,61.

PICRATE ($C_{20}H_{24}O_8N_4$). — Il cristallise en aiguilles jaunes à partir d'une solution alcoolique. *F* : 120°-121° (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : N, 12,50. — *Tr.* : N, 12,52.

***N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyéthyl) α -méthyl benzylamine* (XL)** ($C_{14}H_{23}ON$). — **HYDROGÉNATION CATALYTIQUE.** — A 2 g de *N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) α -méthyl benzylamine* dissoute dans 10 cm³ d'alcool absolu, on ajoute une petite quantité de nickel de Raney. Le ballon dans lequel se trouve ce mélange est relié à une source d'hydrogène et est soumis à l'agitation mécanique. Après 3 heures, les 2/5 de la quantité théorique d'hydrogène nécessaire sont absorbés; l'hydrogénation ne se poursuit pas plus loin. Après distillation de l'alcool, le résidu est soumis à la distillation fractionnée, sous vide. On obtient : de la matière première et 26 p. 100 de la théorie d'un produit ayant un indice de n_D^{18} : 1,499. C'est un liquide mobile, jaune, stable. Eb_{17} : 135°-138°.

PICRATE ($C_{20}H_{26}O_8N_4$). — Aiguilles jaunes (alcool). *F* : 128°-129° (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 53,38; H, 5,82; N, 12,45. — *Tr.* : C, 53,36; H, 5,70; N, 12,62.

HYDROGÉNATION CHIMIQUE. — A 2 g de produit, dissous dans 125 cm³ d'alcool absolu, on ajoute, en 2 fois, 8 g de sodium. Quand tout le sodium est introduit, on chauffe au bain d'huile jusqu'à disparition totale du métal. L'alcoolate de sodium est détruit par l'eau, le produit est extrait à l'éther. Par rectification sous vide on obtient un liquide dont les constantes physiques sont les suivantes :

Eb₂₀ : 138°-140° ; n_D^{19} : 1,498.

Rendement : 58 p. 100.

Ce produit donne un picrate identique à celui obtenu lors de l'hydrogénation catalytique (F : 128°-129°).

N-N-diméthyl ortho-acétyl α-méthyl benzylamine (XLIII) (C₁₂H₁₇ON). — On dissout 2 g de N-N-diméthyl ortho-(α-éthoxyvinyl) α-méthyl benzylamine dans 50 cm³ d'acide sulfurique à 15 p. 100. On laisse en contact, à froid, pendant 3 jours. On neutralise à l'ammoniaque, on extrait l'huile à l'éther, on lave plusieurs fois à l'eau. On rectifie sous vide.

On obtient un liquide mobile, instable, brunissant au bout de quelques minutes avec un rendement de 63 p. 100.

Eb₂₃ : 136°-138° ; n_D^{24} : 1,523 ; d_4^{24} : 0,991.

OXIME (C₁₂H₁₈ON₂). — A 0,2 g d'amino-cétone, on ajoute 0,15 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans la quantité nécessaire d'eau et 0,25 g de soude dans 5 cm³ d'eau. On ajoute de l'alcool jusqu'à homogénéité de la solution. On chauffe 3 heures au bain-marie. Après refroidissement, on épuise à l'éther, on obtient une solution pourpre qui dépose des cristaux après plusieurs jours. Ils recristallisent en prismes dans l'éther de pétrole (Eb : 70°-100°). F : 91°93°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 69,90 ; H, 8,73 ; N, 13,60. — *Tr.* : C, 69,97 ; H, 9,15 ; N, 13,50.

PICRATE (C₁₈H₂₀O₈N₄). — Il cristallise en aiguilles jaunes à partir d'une solution alcoolique. F : 122°-123° (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : 51,42 ; H, 4,76 ; N, 13,34. — *Tr.* : C, 51,40 ; H, 4,70 ; N, 13,19.

COMBINAISON BISULFITIQUE. — A l'amino-cétone dissoute dans l'alcool, on ajoute une solution saturée de bisulfite de sodium. La précipitation de la combinaison bisulfitique est immédiate

N-méthyl éthyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXXII) (C₁₄H₂₁ON). — Elle est obtenue par méthylation de l'éthyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, avec un rendement de 65 p. 100.

C'est un liquide jaune, brunissant assez rapidement.

Eb_{16} : $151^{\circ}\text{--}153^{\circ}$; n_D^{48} : 1,530 ; d_4^{18} : 1,006.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,78 ; H, 9,67. — Tr. : C, 77,33 ; H, 9,42.

IODOMÉTHYLATE (XXXV) ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ONI}$). — Fines aiguilles blanches soyeuses (alcool absolu). F : $159^{\circ}\text{--}160^{\circ}$ (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 49,90 ; H, 6,70 ; N, 3,88. — Tr. : C, 50,24 ; H, 7,06 ; N, 3,83.

N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) α -éthyl benzylamine (XXXVIII) ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ON}$). — Elle est préparée, avec un rendement de 90 p. 100, par dégradation de l'iodométhylate de la N-méthyl éthyl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. C'est un liquide mobile, jaune, brunissant rapidement, d'odeur désagréable.

Eb_{19} : $144^{\circ}\text{--}145^{\circ}$; n_D^{49} : 1,515 ; d_4^{19} : 0,956.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 77,32 ; H, 9,95. — Tr. : C, 77,29 ; H, 9,93.

PICRATE ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{N}_4$). — Aiguilles jaunes (alcool). F : $135^{\circ}\text{--}136^{\circ}$ (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : N, 12,12. — Tr. : N, 12,41.

N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyéthyl) α -éthyl benzylamine (XLI) ($\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ON}$). — Elle est obtenue, avec un rendement de 60 p. 100, par hydrogénation chimique de la N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) α -éthyl benzylamine.

C'est un liquide mobile, jaune, stable.

Eb_{22} : $143^{\circ}\text{--}146^{\circ}$; n_D^{24} : 1,500.

PICRATE ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{N}_4$). — Houppes jaunes (alcool). F : $168^{\circ}\text{--}169^{\circ}$ (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 54,31 ; H, 6,03 ; N, 12,06. — Tr. : C, 54,23 ; H, 6,20 ; N, 12,07.

N-N-diméthyl ortho-acétyl α -éthyl benzylamine (XLIV) ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ON}$). — Elle est préparée, avec un rendement de 60 p. 100 par hydrolyse de la N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) α -éthyl benzylamine. C'est un liquide mobile, instable, brunissant au bout de quelques heures.

Eb_{20} : $140^{\circ}\text{--}142^{\circ}$; n_D^{23} : 1,521 ; d_4^{23} : 0,989.

PICRATE ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_4$). — Aiguilles jaunes (alcool). F : $123^{\circ}\text{--}124^{\circ}$ (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 52,58 ; H, 5,11 ; N, 12,91. — Tr. : C, 52,90 ; H, 5,22 ; N, 13,20.

OXIME ($C_{13}H_{20}ON_2$). — Aiguilles blanches (1/4 alcool + 3/4 eau). F : 116°-117°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 70,97 ; H, 9,16 ; N, 12,73. — Tr. : C, 70,89 ; H, 9,29 ; N, 12,64.

N-méthyl phényl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine (XXXIII) ($C_{18}H_{21}ON$). — Elle est obtenue avec un rendement de 85 p. 100, par méthylation de la phényl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine. C'est un liquide jaune, très visqueux, assez stable.

Eb₂₂ : 208°-212° ; n_D^{19} : 1,570 ; d_4^{19} : 1,063.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 80,97 ; H, 7,93. — Tr. : C, 81,34 ; H, 7,92.

Iodométhylate (XXXVI) ($C_{19}H_{24}ONI$). — Houppes blanches (alcool absolu). F : 222°-225° (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 55,79 ; H, 5,91 ; N, 3,42. — Tr. : C, 55,25 ; H, 5,70 ; N, 3,42.

N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) α -phényl benzylamine (XXXIX) ($C_{19}H_{23}ON$). — Elle est préparée, avec un rendement de 75 p. 100, par dégradation de l'iodométhylate de la N-méthyl phényl-1 éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléine, en solution dans l'alcool méthylique à 50 p. 100 (*). Par distillation sous vide, on obtient un liquide très visqueux qui reste brun, même après plusieurs distillations. Il cristallise après quelques jours. Il se présente sous forme de houppes blanches dans l'alcool méthylique dilué.

F : 67°-68°. Eb₂₀ : 210°-215°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 81,21 ; H, 8,25. — Tr. : C, 81,38 ; H, 8,29.

PICRATE ($C_{25}H_{26}O_8N_4$). — Houppes jaunes (alcool). F : 157°-158° (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : N, 10,99. — Tr. : N, 10,70.

N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyéthyl) α -phényl benzylamine (XI.II) ($C_{19}H_{25}ON$). — Ce produit est préparé, avec un rendement de 56 p. 100, par hydrogénation chimique de la N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) α -phényl benzylamine. Ce composé reste à l'état visqueux il a été obtenu en trop faible quantité pour pouvoir être distillé.

PICRATE ($C_{25}H_{28}O_8N_4$). — Fines aiguilles jaunes (alcool). F : 120°-121° (décomposition).

(*) Cet iodométhylate est très peu soluble dans l'alcool éthylique à 50 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 58,64 ; H, 5,51 ; N, 10,94. — *Tr.* : C, 58,40 ; H, 5,76 ; N, 10,91.

N-N-diméthyl ortho-acétyl α -phényl benzylamine XLV $C_{17}H_{19}ON$. — Elle est préparée, avec un rendement de 59 p. 100, par hydrolyse acide de la N-N-diméthyl ortho- α -éthoxyvinyl α -phényl benzylamine. Par distillation, on obtient un liquide très visqueux, brunâtre qui cristallise dans l'alcool en prismes blancs ; brillants. Eb_{27} : 205°-207°. F : 63°-65°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 80,70 ; H, 7,57. — *Tr.* : C, 80,93 ; H, 7,75.

PICRATE ($C_{23}H_{22}O_8N_4$). — Houppes jaunes (alcool). F : 185°-186° (décomposition).

Anal. : Calc. p. 100 : C, 57,31 ; H, 4,60 ; N, 11,62. — *Tr.* : C, 57,28 ; H, 4,84 ; N, 11,50.

OXIME ($C_{17}H_{20}ON_2$). — Petits prismes blancs (éther de pétrole). Eb : 70°-100°. F : 132°-134°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,18 ; H, 7,52 ; N, 10,45. — *Tr.* : C, 76,28 ; H, 7,82 ; N, 10,15.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons mis au point un nouveau procédé de préparation des N-benzyl amino-acétals diéthyliques α substitués. Cette méthode permet d'obtenir ces composés, avec de bons rendements, par action des organo-magnésiens sur les N-benzylidène amino-acétals diéthyliques qui sont des produits faciles à préparer.

D'autre part, nous avons montré qu'il est possible de cycliser des amino-acétals, en isoquinoléines, en employant le fluorure de bore gazeux comme agent de cyclisation. Jusqu'à présent, les tentatives de cyclisation des N-benzyl amino-acétals diéthyliques n'avaient donné que très peu de résultats positifs. Les échecs des auteurs ayant fait ces essais doivent être attribués au choix de l'agent de cyclisation. Nous-mêmes nous n'avons pas obtenu de résultats en suivant les indications de ces chercheurs.

Dans notre cas, nous n'obtenons pas directement les dihydro-1.2 isoquinoléines, comme on aurait pu le penser *a priori*, mais des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines. Le fluorure de bore n'élimine donc qu'une seule molécule d'alcool des N-benzyl amino-acétals diéthyliques alors que l'acide sulfurique en élimine deux.

Nous avons mis en évidence la formation d'un noyau isoquinoléique

au cours de l'action du fluorure de bore sur les N-benzyl amino-acétals diéthyliques : par décomposition catalytique et par dégradation.

La décomposition catalytique des éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines nous a donné directement les isoquinoléines correspondantes. Par dégradation d'Hofmann, nous avons coupé le cycle et obtenu toute une série de produits intéressants. C'est ainsi que cette dégradation nous a conduit, tout d'abord, à préparer des N-méthyl éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines qui présentent peut-être des propriétés analgésiques analogues à celles des N-méthyl tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines. Nous avons obtenu ensuite les N-N-diméthyl ortho-(α -éthoxyvinyl) benzylamines α substituées et les N-N-diméthyl ortho-acétyl benzylamines qui sont des produits difficiles à préparer par une autre voie.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Propriétés des fluorocarbures.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 13 décembre 1957

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

